

PCT

WELTORGANISATION

INTERNATIONALE ANMELDUNG VE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT



WO 9604283A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁶:

C07D 491/056, A61K 31/55 // (C07D
491/056, 321:00, 243:00) (C07D 491/056,
319:00, 243:00) (C07D 491/056, 317:00,
243:00)

Veröffentlichungsdatum: 15. Februar 1996 (15.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/01029

(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Juli 1995 (28.07.95)

(30) Prioritätsdaten:
P 44 28 835.2 1. August 1994 (01.08.94) DE

[HU/HU]; Lahner Gy. u. 2/4, H-1046 Budapest (HU).
SZÓLLOSY, Márta [HU/HU]; Kápolna u. 3, H-1105
Budapest (HU). ERDŐ VLDÁNÉ, Franciska [HU/HU];
Juhász Gy. u. 15, H-1039 Budapest (HU). SIMAY,
Antal [HU/HU]; Pagony u. 30, H-1124 Budapest (HU).
ZÓLYOMI, Gábor [HU/HU]; Dolgozó u. 9/a, H-1184
Budapest (HU).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER-
ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse
178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÁMORI, Tamás [HU/HU];
Amfiteátrum u. 27, H-1031 Budapest (HU). TARNAWA,
István [HU/HU]; Kerékgyártó u. 45/c, H-1147 Budapest
(HU). SÓLYOM, Sándor [HU/HU]; Füredi park 7, H-1144
Budapest (HU). BERZSENYI, Pál [HU/HU]; Bulyovszky
u. 12, H-1174 Budapest (HU). BIRKÁS FALGLNÉ,
Erzsébet [HU/HU]; Kékvirág u. 4, H-1107 Budapest (HU).
ANDRÁSI, Ferenc [HU/HU]; Kútvölgyi u. 69, H-1025
Budapest (HU). LING, István [HU/HU]; Almos vezér u. 44,
H-1141 Budapest (HU). HASKÓ, Tibor [HU/HU]; Csányi
L. u. 11, H-1043 Budapest (HU). KAPUS, Gábor [HU/HU];
Barátság u. 24, H-2120 Dunakeszi (HU). CSUZDL, Emese

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX,
NO, NZ, RU, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH,
DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: NEW 3-SUBSTITUTED 3H-2,3-BENZODIAZEPINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE AS MEDICAMENTS

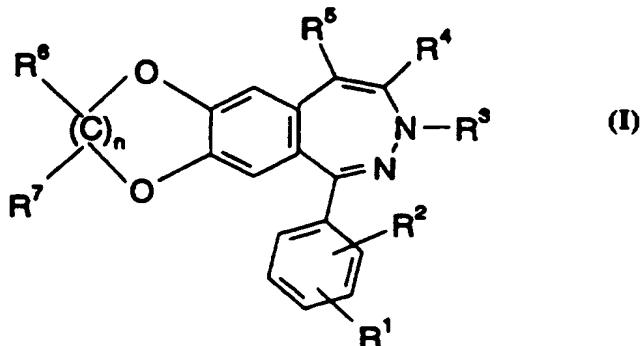
(54) Bezeichnung: NEUE 3-SUBSTITUIERTE 3H-2,3-BENZODIAZEPINDERivate, DEREN HERSTELLUNG UND VERWEN-
DUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract

New 3-substituted 3H-2,3-benzodiazepine derivatives are disclosed having the general formula (I), in which R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and n have the meanings given in the description, as well as their preparation and use as medicaments.

(57) Zusammenfassung

Es werden neue 3-substituierte 3H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, ihre Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel beschrieben.



5756495

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

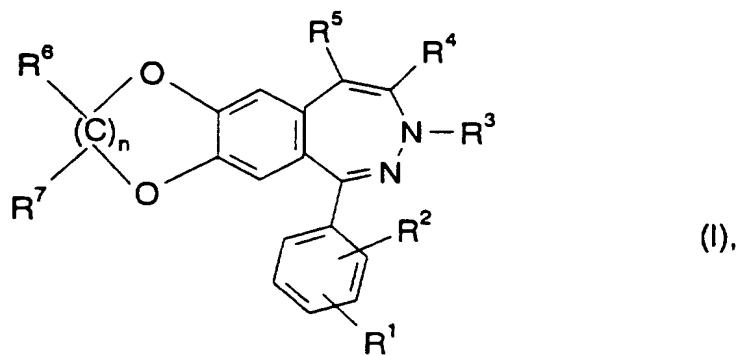
AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Neue 3-substituierte 3H-2,3-Benzodiazepinderivate, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue 3-substituierte 3H-2,3-Benzodiazepinderivate, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

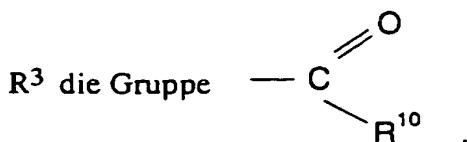
Es ist bereits bekannt, daß ausgewählte 2,3-Benzodiazepinderivate modulatorische Aktivität an Quisqualat-Rezeptoren besitzen und sich aufgrund dieser Eigenschaft als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des zentralen Nervensystems eignen.

Es wurde nun gefunden, daß 3-substituierte 3H-2,3-Benzodiazepinderivate der allgemeinen Formel I



in der

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁ - C₆-Alkyl, Nitro, Halogen, die Gruppe -NR⁸R⁹, -O-C₁₋₄-Alkyl oder -CF₃,



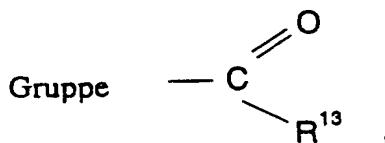
R⁴ gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl,

-2-

R⁵ Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁ - C₆-Alkyl oder die



R¹⁰ Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, die Gruppe -NR¹¹R¹², -O-C₁-₆-Alkyl, C₃-₇-Cycloalkyl, C₂-₆-Alkenyl oder -O-C₃-₇-Cycloalkyl,

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl,

R¹³ C₁ - C₆-Alkyl und

n für 1, 2 oder 3 steht,

bedeuten sowie deren Isomere und physiologisch verträglichen Salze,

ebenfalls zur Behandlung von Krankheiten des zentralen Nervensystems geeignet sind, wobei die Verbindungen sich gegenüber dem genannten Stand der Technik durch bessere Eigenschaften auszeichnen. Da weder in der 4- noch in der 5-Position ein optisch aktives Zentrum vorhanden ist, sind die Verbindungen der Formel I auch ohne Enantiomerentrennung leicht zugänglich.

Unter Alkyl ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen, der - wie der Aryl-Rest - gegebenenfalls durch C₁ - C₆-Alkoxy, Halogen oder C₁ - C₆-Alkanoyl substituiert sein kann.

Liegt ein halogenierter Alkylrest vor, so kann dieser mehrfach halogeniert bzw. perhalogeniert sein.

Unter Halogen ist Fluor, Chlor, Brom und Jod zu verstehen.

Der Arylrest kann 6-10 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Phenyl bevorzugt ist.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl gemeint, insbesondere C₃₋₅-Cycloalkyl.

Die Alkenylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielsweise seien genannt: 2-Propenyl, 3-Methyl-2-propenyl, 2-Butenyl, Methallyl, Vinyl.

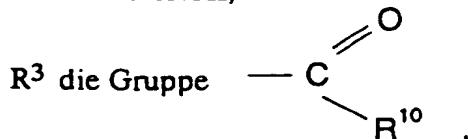
Alkanoylreste sind Derivate von aliphatischen Carbonsäuren, wie beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Valeriansäure, Trimethylessigsäure u.a..

Die physiologisch verträglichen Salze leiten sich von anorganischen und organischen Säuren ab. Geeignet sind anorganische Säuren wie beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure oder organische Säuren wie beispielsweise aliphatische oder aromatische Mono- oder Dicarbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Succinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Glyoxylsäure oder Sulfonsäuren, beispielsweise C₁₋₄-Alkansulfonsäuren wie Methansulfonsäure oder gegebenenfalls durch Halogen oder C₁₋₄-Alkyl substituierte Benzolsulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure.

Die Verbindungen der Formel I umfassen auch die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, deren Razemate oder Enantiomeren.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die, in der R¹ Amino oder Nitro bedeutet.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die, in der R¹ Nitro oder Amino,
R² Wasserstoff,



R⁴ Methyl oder Ethyl,

R⁵, R⁶ und R⁷ Wasserstoff,

R¹⁰ Wasserstoff, C₁ - C₆-Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl, die Gruppe -NR¹¹R¹², C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₆-Alkenyl, -O-C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkyl, das ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert ist,

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁ - C₄-Alkyl oder Phenyl und n 1, 2 oder 3,

bedeuten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind aufgrund ihrer nichtkompetitiven Hemmung der AMPA-Rezeptoren als Arzneimittel verwendbar. Aufgrund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, die durch Hyperaktivität excitatorischer Aminosäuren wie zum Beispiel Glutamat oder Aspartat hervorgerufen werden. Da die neuen Verbindungen als nichtkompetitive Antagonisten excitatorischer Aminosäuren wirken, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die über die Rezeptoren excitatorischer Aminosäuren, insbesondere den AMPA-Rezeptor, beeinflußt werden.

Die pharmakologische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I wurde mittels der nachfolgend beschriebenen Teste bestimmt:

Männliche NMRI Mäuse mit einem Gewicht von 18-22 g wurden unter kontrollierten Verhältnissen (6°-18° Uhr Hell/Dunkelrythmus, bei freiem Zugang zu Futter und Wasser) gehalten und ihre Zuordnung zu Gruppen wurde randomisiert. Die Gruppen bestanden aus 5 - 16 Tieren. Die Beobachtung der Tiere wurde zwischen 8° und 13° Uhr vorgenommen.

AMPA wurde in den linken Ventrikel von frei beweglichen Mäusen gespritzt. Der Applikator bestand aus einer Kanüle mit einer Vorrichtung aus rostfreiem Stahl, die die Tiefe der Injektion auf 3,2 mm begrenzt. Der Applikator war an eine Injektionspumpe angeschlossen. Die Injektionsnadel wurde perpendicular zu der Oberfläche des Schädelns nach den Koordinaten von Montemurro und Dukelow eingeführt. Die Tiere wurden bis zum Auftreten von clonischen bzw. tonischen Krämpfen bis zu 180 sec. beobachtet. Die clonischen Bewegungen, die länger als 5 sec. andauern, wurden als Krämpfe gezählt. Der Anfang der clonischen Krämpfe wurde als Endpunkt für die Bestimmung der Krampf-

-5-

schwelle verwendet. Die Dosis, die notwendig war, um die Krampfschwelle um 50% herauf- bzw. herabzusetzen (THRD₅₀) wurde in 4-5 Experimenten bestimmt. Die THRD₅₀ und die Vertrauengrenze wurde in einer Regressionsanalyse bestimmt.

Die Ergebnisse dieser Versuche zeigen, daß die Verbindung der Formel I und deren Säureadditionssalze funktionelle Störungen des AMPA-Rezeptors beeinflussen. Sie eignen sich daher zu Herstellung von Arzneimitteln zur symptomatischen und präventiven Behandlung von Erkrankungen, die durch Veränderung der Funktion des AMPA-Rezeptor-Komplexes ausgelöst werden.

Die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen verhindert bzw. verzögert die infolge der Erkrankung auftretenden Zellschädigungen und funktionellen Störungen und vermindert die dadurch entstehenden Symptome.

Erfindungsgemäß können die Verbindungen verwendet werden zur Behandlung neurologischer und psychiatrischer Störungen, die durch die Überstimulation des AMPA-Rezeptors ausgelöst werden. Zu den neurologischen Erkrankungen, die funktionell und präventiv behandelt werden können, gehören zum Beispiel neurodegenerative Störungen wie Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Chorea Huntington, Amyotrophe Lateralsklerose und Olivopontocerebelläre Degeneration. Erfindungsgemäß können die Verbindungen zur Prävention des postischämischen Zelluntergangs, des Zelluntergangs nach Hirntrauma, bei Schlaganfall, Hypoxie, Anoxie und Hypoglykämie und zur Behandlung der Senilen Demenz, Aids Demenz, neurologischer Symptome, die mit HIV-Infektionen zusammenhängen, Multiinfarkt Demenz sowie Epilepsie und Muskelpastik verwendet werden. Zu den psychiatrischen Erkrankungen gehören Angstzustände, Schizophrenie, Migräne, Schmerzzustände, sowie die Behandlung von Schlafstörungen und der Entzugssymptomatik nach Drogenmißbrauch wie bei Alkohol-, Kokain-, Benzodiazepin- oder Opiat-Entzug. Die Verbindungen können außerdem eine Anwendung in der Prävention der Toleranzentwicklung während der Langzeitbehandlung mit sedativen Arzneimitteln wie zum Beispiel Benzodiazepinen, Barbituraten und Morphin finden. Darüberhinaus können die Verbindungen als Anästhetika (Narkose), Anti-Schmerzmittel oder Antiemetika benutzt werden.

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder

-6-

anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylen-glykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

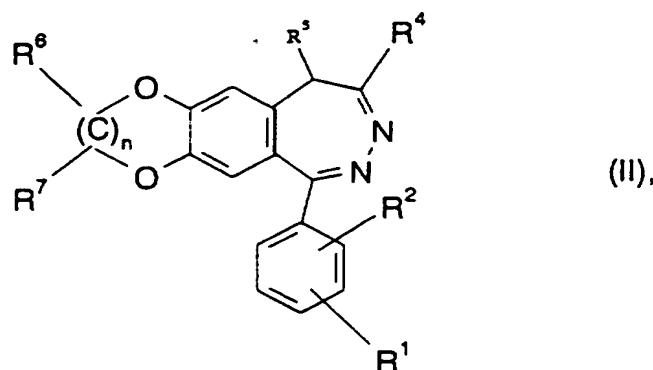
Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5 - 1000 mg, vorzugsweise 50 - 200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in zwei oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

eine Verbindung der allgemeinen Formel II

-7-



in der

$R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7$ und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, acyliert und gegebenenfalls die Nitro-Gruppe an R^1 und/oder R^2 katalytisch reduziert und anschließend gegebenenfalls acyliert, alkyliert, halogeniert, mit organischen Aminen die Carbamoylgruppe oder mit Alkoholen die Estergruppe einführt, die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

Die Acylierung kann mit oder ohne Lösungsmittel bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur mit den üblichen Acylierungsmitteln durchgeführt werden. Als Acylierungsmittel sind Anhydride oder Säurehalogenide geeignet. Als Anhydride können gemischte oder auch symmetrische Anhydride eingesetzt werden. Wird die Acylierung mit Chlorameisensäureestern wie Chlorameisensäurephenylester vorgenommen, so erhält man durch nachfolgende Reaktion mit primären und sekundären organischen Aminen wie Methylamin die entsprechenden Carbamoylverbindungen bzw. kann durch Umsetzung mit Alkoholen wie Methanol, Ethanol gegebenenfalls in Gegenwart von katalytischen Mengen $NaCN$ die entsprechende Estergruppe eingeführt werden.

Die Reduktion in der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetall-katalysatoren wie Palladium oder Platin gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-III-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser oder Methanol durchgeführt.

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen Methoden - beispielsweise mit Alkylhalogeniden - oder nach der Mitsonubo Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbon-säureester alkyliert werden, oder man unterwirft das Amin einer reduktiven Aminierung mit Aldehyden oder Ketonen gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043].

Die Acylierung einer Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Dimethylaminopyridin in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Pyridin, nach der Schotten-Baumann-Variante in wäßriger Lösung bei schwach alkalischem pH-Wert oder durch Umsetzung mit einem Anhydrid in Eisessig.

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über die Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildete Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt. Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid.

Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates.

Die Isomerengemische können nach den üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomere bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder sie erfolgt analog zu bekannten Verbindungen (z.B. DE 3527117, Brevet d'invention 879404, EP 0492485, HU 191702, FR 2566774, HU 194550, HU 194529, BP 2034706).).

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Beispiel 1**7-Acetyl-5-(4-nitrophenyl)-8-methyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin**

Eine Suspension von 1,0 g (3,1 mmol) 5-(4-Nitrophenyl)-8-methyl-9H-7H-1,3-dioxolo [4,5-h][2,3]-benzodiazepin werden in 10 ml Acetanhydrid 7 Stunden auf 130 - 140 °C erwärmt. Die Lösung wird auf Eis gegeben, der Niederschlag wird abgesaugt. Man erhält 0,99 g (87 % der Theorie) eines gelben Pulvers. Eine Flash Chromatographie dieses Rohprodukts über Kieselgel 60 mit Benzol/Essigester (4 : 1) als Laufmittel ergibt nach Zusammenfassen der entsprechenden Fraktionen und Einengen 0,78 g (70 % der Theorie) 7-Acetyl-5-(4-nitrophenyl)-8-methyl-7H-1,3-dioxolo [4,5-h][2,3]-benzodiazepin als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 200 - 202 °C. Eine Probe wird aus Ethanol umkristallisiert und hat dann einen Schmelzpunkt von 205 - 207 °C (leichte Zersetzung).

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

7-Acetyl-5-(4-N-acetylaminophenyl)-8-methyl-7H-1,3-dioxolo [4,5-h][2,3]-benzodiazepin**Beispiel 2****7-Acetyl-5-(4-aminophenyl)-8-methyl-7H-1,3-dioxolo [4,5-h][2,3]-benzodiazepin**

Zu einer Suspension von 0,6 g (1,64 mmol) von 7-Acetyl-5-(4-nitrophenyl)-8-methyl-7H-1,3-dioxolo [4,5-h][2,3]-benzodiazepin in 40 ml Methanol werden 0,1 g Raney Nickel und 0,25 ml (4,93 mmol) 98 %iges Hydrazinhydrat gegeben. Die Mischung wird 0,5 Stunden gerührt. Das Ausgangsmaterial löst sich innerhalb von wenigen Minuten auf. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wird am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser ausgerührt, abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Man erhält 0,49 g 7-Acetyl-5-(4-aminophenyl)-8-methyl-7H-1,3-dioxolo [4,5-h][2,3]-benzo- diazepin mit einem Schmelzpunkt von 175 - 180 °C. Umkristallisation dieses Rohprodukts aus 50 %-igem wäßrigen Ethanol ergibt 0,46 g (79 %) 7-Acetyl-5-(4-amino-phenyl)-8-methyl-7H-1,3-dioxolo [4,5-h][2,3]-benzodiazepin mit einem Schmelzpunkt von 208 - 210 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): d: 2,23 (s, 3H), 2,26 (br s, 3H), 4,02 (br s, 2H), 5,97 (br s, 1H), 6,05 (br s, 1H), 6,32 (br s, 1H), 6,64 (d, 2H), 6,74 (s, 2H), 7,33 (d, 2H):

-11-

Elementaranalyse: Berechnet für $C_{19}H_{17}N_3O_3 \cdot H_2O$ (353,36): C = 64,68 %; H = 5,42 %; N = 11,89 %; Gef: C = 64,74 %; H = 4,89 %; N = 11,92 %;

Beispiele 3 - 18

Analog Beispiel 1 erhält man die in der Tabelle 1 beschriebenen Verbindungen der Formel I, worin R^5 , R^6 und R^7 Wasserstoff, $n = 1$ und R^4 = Methyl bedeutet

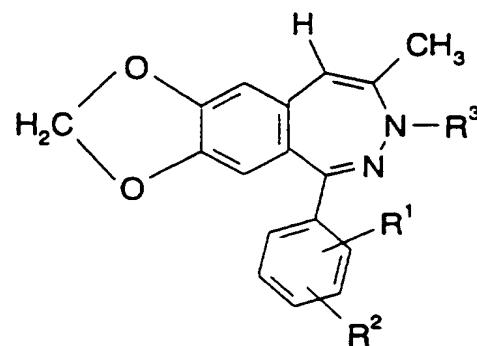


Tabelle 1

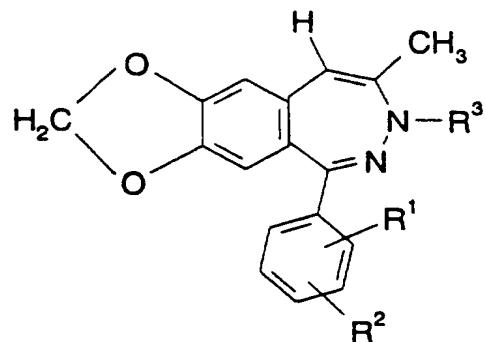
Beispiel Nr.	R^1	R^2	R^3	M.p., °C
3	4-NO ₂	H	Propionyl	206-208
4	3-NO ₂	H	Acetyl	198-200
5	2-NO ₂	H	Acetyl	192-194
6	4-NO ₂	H	Pivaloyl	225-227
7	4-NO ₂	H	Trifluoracetyl	213-215
8	2-Cl	H	Acetyl	197-198
9	2-CH ₃	H	Acetyl	182-184
10	4-OCH ₃	H	Acetyl	173-176
11	3-OCH ₃	H	Acetyl	120-122
12	3-Cl	H	Acetyl	130-132
13	4-F	H	Acetyl	208-210
14	4-NO ₂	2-Br	Acetyl	Öl
15	4-OCH ₃	2-iPropyl	Acetyl	96-98
16	4-OCH ₃	3-F	Acetyl	196-198
17	3-CF ₃	H	Acetyl	210-212
18	4-CF ₃	H	Acetyl	122-124

Beispiel 19**7-Cyclopropancarbonyl-8-methyl-5-phenyl-7H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3]-benzodiazepin**

Eine Suspension von 0,56 g (2,0 mmol) 8-Methyl-5-phenyl-9-H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3]-benzodiazepin und 0,41 g (3,0 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Benzol werden zum Sieden erhitzt, und es werden 0,31 g (3,0 mmol) Cyclopropancarbonylchlorid hinzugefügt. Bei dieser Temperatur wird 1,5 Stunden nachgerührt und anschließend filtriert. Nach Abzug des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel 60 mit Hexan/Ethylacetat 2:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Kristallisation der Hauptfraktion aus Ethanol erhält man 0,35 g (50%) der Titelverbindung mit dem Schmelzpunkt 165-166 °C.

Beispiel 20-26

Analog Beispiel 19 erhält man die in Tabelle 2 beschriebenen Verbindungen der Formel 1, worin R⁵, R⁶ und R⁷ Wasserstoff, n = 1 und R⁴ = Methyl bedeuten

**Tabelle 2**

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	M.p., °C
20	4-NO ₂	H	Benzoyl	>212°C
21	4-NO ₂	H	3-Chlorbenzoyl	260-263°C
22	4-NO ₂	H	Cyclopropancarbonyl	weiterverarbeitet
23	4-NO ₂	H	Methacryloyl	weiterverarbeitet
24	4-NO ₂	H	Isobutyryl	weiterverarbeitet
25	4-NO ₂	H	Isovaleryl	weiterverarbeitet
26	4-NO ₂	H	Butyryl	weiterverarbeitet

-13-

Beispiel 27

7-Formyl-5-(4-nitrophenyl)-8-methyl-7H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3] benzodiazepin

Analog Beispiel 1 erhält man die Titelverbindung mit einer Mischung aus Acetanhydrid und 98% Ameisensäure 3:1. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Benzol/Ethylacetat 4:1 als Elutionsmittel erhält man braune Kristalle, Schmelzpunkt 123-127 °C (36%).

Beispiel 28

7-Ethoxycarbonyl-5-(4-nitrophenyl)-8-methyl-7H-1,3-dioxolo [4,5] [2,3] benzodiazepin

5-(4-Nitrophenyl)-8-methyl-9H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3]-Benzodiazepin (0,323 g / 1,0 mmol), wasserfreies Kaliumcarbonat (0,28 g, 2,0 mmol), Chlorameisensäureethylester (0,12 ml, 1,2 mmol) und wasserfreies Benzol werden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Jeweils nach 1 Stunde und nach 12 Stunden werden Chlorameisensäureethylester (0,12 ml) und Kaliumcarbonat (0,28 g) hinzugefügt. Nach 18 Stunden wird abfiltriert, konzentriert und der Rückstand über Kieselgel mit Benzol:Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 92 mg gelbe amorphe Kristalle (23%), die ohne Reinigung weiterverarbeitet werden.

Beispiel 29

8-Methyl-7-methylcarbamoyl-5-(4-nitrophenyl)-7H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3] benzodiazepin

A: Eine Mischung von 5-(4-Nitrophenyl)-8-methyl-9H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3]-Benzodiazepin (1,61 g, 5,0 mmol), Chlorameisensäurephenylester (1,5 ml, 12,0 mmol), Kaliumcarbonat (1,4 g, 10 mmol) und Benzol (50 ml) werden unter Rühren 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird heiß filtriert, eingeengt und der Rückstand mit 15 ml Essigester ausgerührt. Das Filtrat wird eingeengt und ohne weitere Reinigung in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

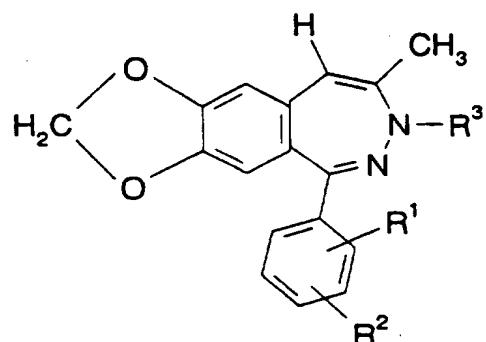
B: Der nach A erhaltene Rückstand wird mit 10 ml DMF und 3 ml einer 40%igen Lösung von Methylamin in Wasser versetzt, auf 100 °C erhitzt und nach 16 Stunden in Wasser gegeben. Nach Extraktion mit Chloroform wird in üblicher Weise aufgearbeitet und man erhält 0,307 g der Titelverbindung (16%).

Beispiel 30**8-Methyl-7-methoxycarbonyl-5-(4-nitrophenyl)-7H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3] benzodiazepin**

1,85 g (3,9 mmol) des nach Beispiel 29, Reaktionsschritt A erhaltenen Produktes werden mit 90 ml wasserfreiem Methanol und 15 ml einer 50%igen Lösung von Methylamin in Methanol gemischt. Es wird eine katalytische Menge NaCN hinzugefügt und 18 Stunden auf 90 °C erhitzt. Es wird in üblicher Weise aufgearbeitet. Nach Chromatographie mit Benzol/Ethylacetat 2:1 erhält man 0,44 g (30%) der Titelverbindung.

Beispiel 31-47

Analog Beispiel 2 erhält man die in der Tabelle 3 beschriebenen Verbindungen der Formel I, worin R⁴ = Methyl, n = 1, R⁵, R⁶ und R⁷ Wasserstoff bedeuten

**Tabelle 3**

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	M.p., °C
31	4-NH ₂	H	Formyl	mit 1/2 eq. H ₂ O, 141-145 ohne Wasser 186
32	4-NH ₂	H	Propionyl	ohne Wasser: 186, 170-172
33	3-NH ₂	H	Acetyl	196-198
34	4-NH ₂	H	Benzoyl	206-207

35	4-NH ₂	H	3-Chlorbenzoyl	132-134
36	4-NH ₂	H	Cyclopropancarbonyl	215-217
37	4-NH ₂	H	Methacryloyl	127-132
38	4-NH ₂	H	Isobutyryl	130-135
39	4-NH ₂	H	Isovaleryl	100-103
40	4-NH ₂	H	Butyryl	114-116
41	4-NH ₂	H	Pivaloyl	206-208
42	4-NH ₂	H	Trifluoracetyl	142-145
43	2-NH ₂	H	Acetyl	157-158
44	4-NH ₂	2-Br	Acetyl	250-252
45	4-NH ₂	H	Methylcarbamoyl	157-167
46	4-NH ₂	H	Ethoxycarbonyl	142-144
47	4-NH ₂	H	Methoxycarbonyl	144-148

Beispiel 48

7-Acetyl-5-(4-nitrophenyl)-8-ethyl-7H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3] benzodiazepin

A: 7-Ethyl-5-(4-nitrophenyl)-1,3-dioxolo [4,5g] isochroman

Man reduziert 1-(3-Benzdioxol-5-yl)-butan-2-on (Nichols et al. J. Med. Chem. 1986, 29, 2009) zum entsprechenden Isobutanol und setzt dieses mit 4-Nitrobenzaldehyd nach dem Ungarischen Patent HU 194550 (C.A. 105, 1986, 226357V) zur Titelverbindung um. Ausbeute 85 %, Schmelzpunkt 116-118 °C (Methanol).

B: 7-Ethyl-5-(4-nitrophenyl)-1,3-dioxolo [4,5-g] [2] benzopyryliumperchlorat

Die nach Reaktionsschritt A erhaltene Isochroman-Verbindung wird oxidiert nach dem Ungarischen Patent HU 194529 (C.A. 105, 1986, 152712h) zu dem entsprechenden Diketon, das mit 70%iger HClO₄ in das Benzopyryliumsalz überführt wird. Ausbeute 50%, Schmelzpunkt 243-245°C (Zers.).

C: 8-Ethyl-5-(4-nitrophenyl)-9H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3] benzodiazepin

Das nach B erhaltene Pyryliumsalz reagiert mit Hydrazinhydrat nach dem Britischen Patent BP 20 34 706 (C.A. 94, 1981, 103443S) zum 9-H-2,3-Benzodiazepin. Ausbeute 88 %, Schmelzpunkt 218-220 °C (DMF).

-16-

D: Das nach Reaktionsschritt C erhaltene Produkt wird analog Beispiel 1 acetyliert. Man erhält die Titelverbindung mit dem Schmelzpunkt 132-134 °C (Ethanol), Ausbeute 33 %.

Beispiel 49

7-Acetyl-5-(4-aminophenyl)-8-ethyl-7H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3] benzodiazepin

Die nach Beispiel 48 erhaltene Verbindung wird analog Beispiel 2 reduziert. Ausbeute 45%, Schmelzpunkt 136-138°C (Ethanol/Wasser 1:1).

Beispiel 50

8-Acetyl-9-methyl-6-(4-nitrophenyl)-8H-2,3-dihydro-1,4-dioxano [2,3-h] [2,3] benzodiazepin

A: 6,7-Dihydroxy-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-benzopyrylium-perchlorat 44,0 g 3-Methyl-6,7-dimethoxy-1-(4-nitrophenyl)-2-benzopyrylium-perchlorat (C.A. 105, 1986, 152712h) werden zu einer Lösung von 46,3 g AlCl₃ in 170 ml Nitromethan gegeben und 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand mit 500 ml gekühlter 50%iger HCl-Lösung behandelt und das erhaltene Produkt mit kaltem Wasser gewaschen. Man erhält 43,5 g Rohprodukt, das mit 130 ml Essigsäure versetzt, zum Sieden erhitzt und mit 13,3 ml 70%iger HClO₄ versetzt wird. Nach Abkühlen erhält man 30,0 g der Titelverbindung (73%) mit dem Schmelzpunkt 253-255 °C (Zers. Essigester).

B: 7,8-Dihydroxy-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-5H-2,3-benzodiazepin

Die Verbindung des Reaktionsschrittes A wird mit Hydrazinhydrat analog C.A. 94, 1981, 1034435 zur Titelverbindung umgesetzt, Schmelzpunkt 254-256 °C (Zersetzung).

C: 9-Methyl-6-(4-nitrophenyl)-10H-2,3-dihydro-1,4-dioxano [2,3-h] [2,3] benzodiazepin
Zu einer Suspension von 3,0 g der nach Reaktionsschritt B erhaltenen Verbindung in 37 ml trockenem DMF werden 4,8 g KF und 1,12 ml 1,2-Dibromethan gegeben und die Mischung 1 Stunde bei 110-120 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in 250 ml Wasser gegeben, das Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhält 1,42 g (44%) der Titelverbindung mit dem Schmelzpunkt 228-230 °C (Zers.).

-17-

D: Die nach C erhaltene Verbindung wird analog Beispiel 1 acetyliert, Ausbeute 82%, Schmelzpunkt 226-228 °C (Zers.).

Beispiel 51

8-Acetyl-9-methyl-6-(4-aminophenyl)-8H-2,3-dihydro-1,4-dioxano [2.3-h] [2.3] benzodiazepin

Die nach Beispiel 50 erhaltene Verbindung wird analog Beispiel 2 reduziert. Ausbeute 72%, Schmelzpunkt 231-233 °C (Zers.).

Beispiel 52

9-Acetyl-10-methyl-7-(4-nitrophenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1,5-dioxepino-[2.3-h] [2.3] benzodiazepin

A: 10-Methyl-7-(4-nitrophenyl)-2,3,4,11-tetrahydro-1,5-dioxepino [2.3-h] [2.3] benzodiazepin

Das im Reaktionsschritt C des Beispiels 50 beschriebene Verfahren wird mit 1,3-Dibrompropan durchgeführt und man erhält die Titelverbindung in 40%iger Ausbeute mit dem Schmelzpunkt 204-206 °C (DMF/Wasser 10:1).

B: Die Acetylierung erfolgt analog Beispiel 1 und man erhält die Titelverbindung in 65%iger Ausbeute mit dem Schmelzpunkt von 202-204°C.

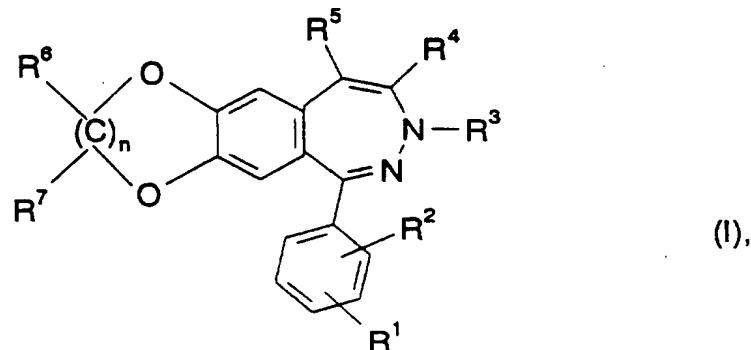
Beispiel 53

9-Acetyl-10-methyl-7-(4-aminophenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1,5-dioxepino [2.3-h] [2.3] benzodiazepin

Die nach Beispiel 52 erhaltene Verbindung wird analog Beispiel 2 reduziert und man erhält die Titelverbindung in 66%iger Ausbeute mit dem Schmelzpunkt von 183 - 184°C.

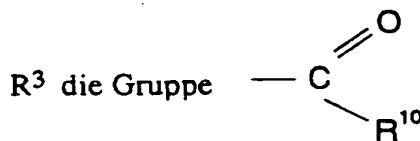
Patentansprüche

1.) Verbindungen der Formel I,



worin

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $C_1 - C_6$ -Alkyl, Nitro, Halogen, die Gruppe $-NR^8R^9$, oder $O-C_1-C_6$ -Alkyl, oder $-CF_3$

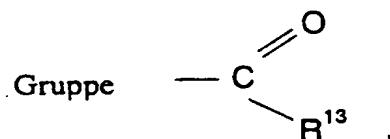


R^4 gegebenenfalls substituiertes $C_1 - C_6$ -Alkyl,

R^5 Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes $C_1 - C_6$ -Alkyl,

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes $C_1 - C_6$ -Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $C_1 - C_6$ -Alkyl oder die



-19-

R¹⁰ Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, die Gruppe -NR¹¹R¹², -O-C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₆-Alkenyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl,

R¹³ C₁ - C₆-Alkyl und

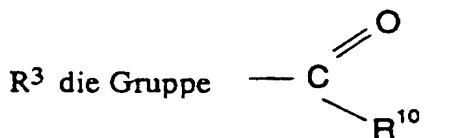
n für 1, 2 oder 3 steht,

bedeuten sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Isomere.

2.) Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, worin

R¹ Nitro oder Amino,

R² Wasserstoff, C₁ - C₆-Alkyl, Nitro, Halogen, die Gruppe -NR⁸R⁹, -O-C₁₋₄-Alkyl oder -CF₃,



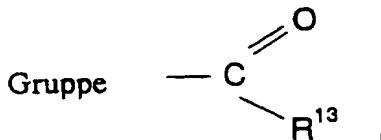
R⁴ gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl,

R⁵ Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₆-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl,

-20-

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $C_1 - C_6$ -Alkyl oder die



R^{10} Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes $C_1 - C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, die Gruppe $-NR^{11}R^{12}$, $-O-C_1-6$ -Alkyl, C_3-7 -Cycloalkyl, C_2-6 -Alkenyl oder $-O-C_3-7$ -Cycloalkyl,

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes $C_1 - C_6$ -Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl,

R^{13} $C_1 - C_6$ -Alkyl und

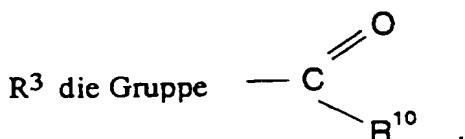
n für 1, 2 oder 3 steht,

bedeuten, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Isomeren.

3.) Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

R^1 Nitro oder Amino,

R^2 Wasserstoff, $C_1 - C_6$ -Alkyl, Nitro, Halogen oder die Gruppe $-NR^8R^9$, $-O-C_1-4$ -Alkyl oder $-CF_3$,

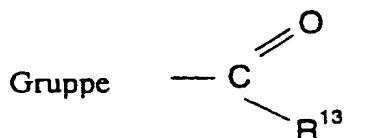


R^4 gegebenenfalls durch $C_1 - C_6$ -Alkoxy, Halogen oder $C_1 - C_6$ -Alkanoyl, substituiertes $C_1 - C_6$ -Alkyl,

R^5 Wasserstoff oder gegebenenfalls durch $C_1 - C_6$ -Alkoxy, Halogen oder $C_1 - C_6$ -Alkanoyl substituiertes $C_1 - C_6$ -Alkyl,

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen oder C_1 - C_6 -Alkanoyl substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder die



R^{10} Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, die Gruppe $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-}_7\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-}_6\text{-Alkenyl}$ oder $-\text{O}-\text{C}_3\text{-}_7\text{-Cycloalkyl}$,

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen oder C_1 - C_6 -Alkanoyl substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl,

R^{13} C_1 - C_6 -Alkyl und

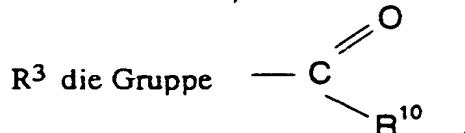
n für 1, 2 oder 3 steht,

bedeuten, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Isomeren.

4.) Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, worin

R^1 Nitro oder Amino,

R^2 Wasserstoff,



R^4 Methyl oder Ethyl,

R^5 , R^6 und R^7 Wasserstoff,

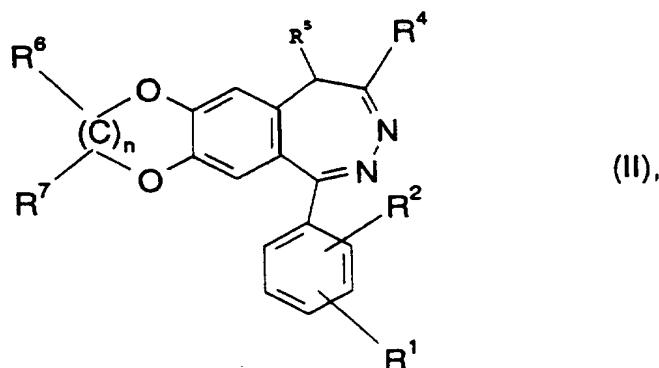
-22-

R¹⁰ Wasserstoff, C₁ - C₆-Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl, die Gruppe -NR¹¹R¹², C₃-7-Cycloalkyl, C₂-6-Alkenyl, -O-C₁-6-Alkyl oder C₁-6-Alkyl, das ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert ist,

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl und

- n 1, 2 oder 3 ist, bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Isomere.

5.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der

$R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7$ und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, acyliert und gegebenenfalls die Nitro-Gruppe an R^1 und/oder R^2 katalytisch reduziert und anschließend gegebenenfalls acyliert, alkyliert, halogeniert, mit organischen Aminen die Carbamoylgruppe oder mit Alkoholen die Estergruppe einführt, die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

6.) Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

7.) Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 als Arzneimittel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten. Application No
PCT/DE 95/01029

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D491/056 A61K31/55 // (C07D491/056, 321:00, 243:00),
 (C07D491/056, 319:00, 243:00), (C07D491/056, 317:00, 243:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, vol.40, no.12, 1985, PAVIA IT pages 942 - 955 F. GATTA ET AL 'Derivatives of 2,3-benzodiazepine' see page 942 - page 946; table VIII ---	1,6
Y	EP, A, 0 492 485 (GYOGYSZERKUTATO) 1 July 1992 see claims 1,12 -----	1,6

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B* earlier document but published on or after the international filing date
- *C* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *D* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *E* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

3 Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

18 October 1995

27. 10. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Ref. Serial Application No

PCT/DE 95/01029

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0492485	01-07-92	AU-B-	641578	23-09-93
		AU-B-	8996391	25-06-92
		CA-A-	2057504	22-06-92
		CN-A-	1062730	15-07-92
		CZ-A-	9103985	19-01-94
		JP-A-	5070463	23-03-93
		NZ-A-	241110	27-04-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Patentzeichen
PCT/DE 95/01029

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D491/056 A61K31/55 // (C07D491/056, 321:00, 243:00),
(C07D491/056, 319:00, 243:00), (C07D491/056, 317:00, 243:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WIESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, Bd.40, Nr.12, 1985, PAVIA IT Seiten 942 - 955 F. GATTA ET AL 'Derivatives of 2,3-benzodiazepine' siehe Seite 942 - Seite 946; Tabelle VIII ---	1,6
Y	EP,A,0 492 485 (GYOGYSZERKUTATO) 1. Juli 1992 siehe Ansprüche 1,12 -----	1,6

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Field C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

*'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

*'B' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

*'I' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

*'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

*'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

*'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

*'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfundenscher Tägigkeit herührend betrachtet werden

*'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfundenscher Tägigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

3 Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18. Oktober 1995

27. 10. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Fax. 31 651 cpo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D

INTERNATIONA

RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ter. mit dem Aktenzeichen

PCT/DE 95/01029

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0492485	01-07-92	AU-B- 641578	23-09-93
		AU-B- 8996391	25-06-92
		CA-A- 2057504	22-06-92
		CN-A- 1062730	15-07-92
		CZ-A- 9103985	19-01-94
		JP-A- 5070463	23-03-93
		NZ-A- 241110	27-04-94